**La physiologie hépatique**

Tristan St-Jean-Gamache

Hiver 2016

Faculté de médecine de l’Université Laval

1. LE CATABOLISME HÉPATIQUE

En ce qui concerne l’anatomie microscopique, les capillaires sinusoïdes font suite aux veines portales. Ce sont des canaux perforés d’une multitude de fenestrations. Le passage des substances sanguines vers l’hépatocyte devra se faire en traversant la paroi sinusoïdale et l’espace de Disse, situé entre les sinusoïdes et la membrane villositaire de l’hépatocyte. Le canalicule biliaire, lui, connecté latéralement, n’est séparé du cytoplasme que par la membrane cellulaire avec microvillosités.

La bile est majoritairement composée d’eau, d’ions et de bicarbonate. 15 % de la bile correspondent aux sels biliaires. Dans les sels biliaires, on retrouve :

* Cholates ;
* Chénodésoxycholates ;
* Phospholipides ;
* Désoxycholates ;
* Cholestérol en solution ;
* Protéines ;
* Mucus ;
* Ursodésoxycholates[[1]](#footnote-1) ;
* Lithocholates ;
* Bilirubine[[2]](#footnote-2).

La sécrétion hydro-électrolytique de l'épithélium biliaire constitue ce qu'on appelle la fraction ductulaire du flux biliaire. Elle inclut l’eau et le bicarbonate et est modulée par la sécrétine, une hormone intestinale, et le nerf vague. Cette modulation est toutefois mineure et ne peut être modifiée considérablement par l’usage de médicaments. La sécrétion canaliculaire (ou hépatocytaire) inclut les sels biliaires conjugués[[3]](#footnote-3), les phospholipides, le cholestérol et la bilirubine. C’est la partie distale de l’intestin grêle (iléon) qui réabsorbe les sels biliaires.

Les sels biliaires sont libérés dans le duodénum. La plupart sont réabsorbés par la veine porte et réutilisés au niveau du foie. Ce cycle comporte plusieurs étapes spécifiques et requiert de l’adénosine triphosphate. Il y a une faible perte (10 % environ), qui sera excrétée dans les selles.

Les acides gras libérés au niveau du grêle proximal s’associent au cholestérol, aux phospholipides et aux vitamines liposolubles (A, D, E et K) pour former les micelles, petits agrégats rendus hydrosolubles grâce à l’ajout de sels biliaires. Les micelles, hydrosolubles, peuvent se dissoudre dans le liquide aqueux intestinal et traverser la couche de mucus tapissant l’intestin et atteindre la portion apicale de l’entérocyte.

En situation postprandiale, la vésicule biliaire se contracte pour vider son contenu. Le sphincter d’Oddi se relâche pour favoriser le passage dans le duodénum des sécrétions biliaires. Ceci se fait sous régulation neurohormonale via le nerf vague et l’hormone cholécystokinine (CCK), dont la sécrétion est stimulée par l’activation de cellules possédant des osmorécepteurs sensibles aux lipides de la lumière intestinale.

Entre les repas, le sphincter d’Oddi est contracté afin d’éviter le reflux de liquide intestinal dans les voies biliaires (et possiblement une infection bactérienne). Cela favorise également le remplissage à rebours de la vésicule par la bile sécrétée par le foie.

S’il n’y a pas de vésicule biliaire, ou si elle est réséquée, il peut y avoir un peu de diarrhée : en effet, la bile est déshydratée dans la vésicule biliaire. Ainsi, lorsqu’elle sort du foie, elle est moins visqueuse et plus liquide que lorsqu’elle sort de la vésicule biliaire.

En ce qui concerne le métabolisme de la bilirubine, il faut comprendre que la bilirubine est un produit de dégradation des hématies. L’hémoglobine est détruite dans le système réticulo-endothélial (aussi appelé système des macrophages tissulaires) du foie et de la rate et les produits sont :

* La biliverdine ;
* Un groupement globine ;
* Le fer.

La biliverdine est ensuite transformée en bilirubine (non conjuguée) qui va circuler dans le sang, liée à l’albumine.

Une fois dans la circulation, l’albumine non conjuguée, insoluble, pénétrera une cellule hépatocytaire et, par l’action de la glucuronyltransférase, sera transformée en bilirubine conjuguée, soluble (ce processus requiert de l’énergie, sous la forme d’uridine triphosphate). La bilirubine conjuguée sera ensuite excrétée dans la bile.

Dans l’intestin, la bilirubine conjuguée sera transformée en urobilinogène. La plus grande partie de cet urobilinogène sera transformée en stercobilonogène et excrétée dans les selles après avoir été oxydée en stercobiline. Une plus petite partie sera absorbée par l’épithélium intestinal. De cet urobilinogène absorbé, la majorité retournera au foie et sera à nouveau excrétée dans l’intestin. Toutefois, un peu d’urobilinogène se retrouvera au niveau du rein et sera oxydé en urobiline avant d’être excrété dans l’urine.

Dans des conditions physiologiques, il y a plus de bilirubine conjuguée que de bilirubine non conjuguée (indirecte). De plus, la stercobiline donne la couleur brune aux selles et l’urobiline donne la couleur jaune à l’urine. Finalement, le métabolisme de la bilirubine est responsable de la couleur – blanche en situation normale – des sclères de l’œil.

En situation d’ictère hémolytique[[4]](#footnote-4), caractérisée par une coloration jaune de la peau et des muqueuses conséquemment à une destruction par éclatement des hématies (globules rouges) entraînant une anémie, les sclères peuvent jaunir. En raison d’une augmentation de la destruction d’hémoglobine, la bilirubine totale est augmentée. Dans cette condition, la bilirubine non conjuguée sera prépondérante par rapport à la bilirubine conjuguée (capacités métaboliques maximales du foie atteintes). L’excrétion des produits de la bilirubine par les systèmes digestif et urinaire sera augmentée.

L’ictère obstructif résulte d’un problème dans l'écoulement de la bile, du foie vers le duodénum. À moyen et à long terme, les sclères pourront devenir jaunes, les selles, grises et les urines, brunes et foncées (couleur Coca-Cola®). Étant donné le problème d’excrétion par voie digestive, c’est la bilirubine conjuguée qui sera prépondérante (accumulation au foie). Étant donné le surplus, une petite partie de la bilirubine conjuguée qui se trouve au foie rejoindra le sang par l’entremise de la lymphe et se rendra au rein : il y aura donc de la bilirubine dans les urines, ce qui est anormal.

Le foie est le principal site de dégradation des acides aminés. Ce processus catabolique produit de l’ammoniac, qui est toxique pour le cerveau – en effet, en cas de cirrhose hépatique, le taux d’ammoniac dans le sang augmente et peut causer une encéphalopathie[[5]](#footnote-5). C’est pourquoi le foie convertit rapidement l’ammoniac en urée via le cycle de l’urée.

Le foie a un rôle central dans l’élimination des médicaments liposolubles. La liposolubilité permet aux médicaments d’être absorbés par diffusion passive à travers la membrane cellulaire de l’épithélium digestif. Lors de l’administration de médicaments *per os*, le premier passage hépatique est obligé, via la veine porte hépatique. Pour certains médicaments, on doit effectuer l’administration par voie percutanée afin d’éviter l’effet de premier passage. En tout temps, il faut garder en tête que la biotransformation hépatique peut causer l’inactivation[[6]](#footnote-6) d’une molécule pharmacologique ou sa transformation en métabolite actif.

Plus précisément, ce métabolisme hépatique est divisé en deux phases. D’abord, les cytochromes P450, des hémoprotéines, métabolisent les médicaments par des réactions d’oxydo-réduction. Ensuite, les produits obtenus sont conjugués et transformés en métabolites hydrosolubles éliminés par voie biliaire ou hémato-urinaire. Chaque cytochrome peut métaboliser plusieurs médicaments, ce qui peut mener à une compétition pour le métabolisme des médicaments administrés conjointement. De ce fait, l’effet thérapeutique de chaque médicament sera souvent prolongé lors d’une administration simultanée.

En cas d’insuffisance hépatique, il y a une diminution de l’activité enzymatique. Souvent, il faut donc donner des doses moins élevées de médicaments. Il faut aussi noter qu’une hypertension portale peut entraîner un shunt porto-systémique.

Le foie est responsable de la biotransformation de stéroïdes (androgènes). La sérotonine est un exemple d’une hormone qui subit un catabolisme hépatique pour être transformée en 5HIAA qui sera excrétée dans l’urine.

Les stéroïdes provenant majoritairement des surrénales subissent une biotransformation au foie qui entraîne la libération de testostérone. En outre, une importante masse adipeuse est associée à une production accrue d’estradiol[[7]](#footnote-7), essentiel à la régulation sexuelle chez la femme. Ce processus est responsable de certaines formes de gynécomastie chez les hommes obèses. En condition de cirrhose hépatique, l’élimination d’hormones devient inefficace et il peut y avoir féminisation par une diminution de l’extraction hépatique de testostérone et d’œstrogène. Dans ces conditions, il y a une augmentation de la production périphérique d’estradiol (tissus adipeux et autres) et une diminution de la production testiculaire de testostérone, ce qui est à l’origine d’une augmentation disproportionnée du rapport œstrogène/testostérone.

Le cycle hépatique de Cori, ou cycle glucose-lactate, régénère le lactate produit par le métabolisme incomplet du glucose dans les muscles. Pour ce faire, le foie transforme le lactate – produit de la glycolyse anaérobique, résultant d’un effort physique intense, d’une hypoxémie ou d’un déficit de perfusion – en pyruvate. Ensuite, à partir du pyruvate, il y aura gluconéogenèse, processus qui requiert de l’énergie sous forme d’adénosine triphosphate.

La très grande majorité du métabolisme de l’éthanol s’effectue au foie. Certaines enzymes, dont l’enzyme alcool déshydrogénase, vont transformer l’éthanol en acétaldéhyde. L’acétaldéhyde est une substance toxique qui est à l’origine des céphalées associées à la consommation aiguë d’alcool. Elle sera donc transformée à son tour : l’enzyme aldéhyde déshydrogénase transformera l’acétaldéhyde en acétate (vinaigre). Les deux enzymes mises en évidence requièrent la présence du transporteur NAD+. Le disulfirame, utilisé dans le traitement de l’alcoolisme, inhibe l’aldéhyde déshydrogénase, augmentant les effets négatifs de l’alcool et décourageant ainsi sa consommation. Le métronidazole, un antibiotique, a un effet similaire ; il faut donc être méticuleux si on l’administre à un patient alcoolique.

En moyenne, au foie, la capacité métabolique de l’éthanol est de 0,1 g/kg/h, ce qui correspond à 7 mL d’éthanol à l’heure pour un individu de 70 kg. Ceci dit, l’alcool d’une bière de 341 mL à 5% d’alcool v/v prend plus de deux heures à être métabolisé.

2. LA SYNTHÈSE HÉPATIQUE

L’albumine est une petite protéine qui est synthétisée au foie. Elle se retrouve en grande quantité dans le sang et est une part importante de la pression oncotique. L’albuminémie est le reflet de :

* La nutrition (apports protéiques) ;
* La digestion des protéines ;
* L’absorption des protéines ;
* La capacité fonctionnelle du foie.

En cas d’hypoalbuminémie relative, il peut y avoir un œdème des membres inférieurs. Par exemple, si un individu se tort la cheville, l’endothélium vasculaire peut se rupturer. De ce fait, de l’albumine se rendra dans les tissus sous-jacents et créera un appel d’eau à l’origine de l’enflement.

Plusieurs protéines de coagulation sont aussi synthétisées au foie, qu’il s’agisse de facteurs de coagulation ou d’anticoagulants. Ainsi, les tests de la coagulation (IRN), qui mesurent le temps nécessaire à la coagulation du sang, sont souvent un bon indicateur de la fonction hépatique. Il faut toutefois noter que la vitamine K liposoluble est un cofacteur de la coagulation et qu’un déficit pourrait influencer les résultats et tromper le clinicien.

En ce qui concerne l’homéostasie du fer, le foie va libérer dans le sang des globulines appelées apotransferrines. Celles-ci captent le fer provenant de l’alimentation et de la dégradation de l’hème pour former un complexe appelé transferrine. C’est sous cette forme que le fer peut être internalisé dans l’hépatocyte, où il pourra former d’autres complexes, notamment l’hémosidérine et la ferritine. Une partie du fer situé à l’intérieur des hépatocytes peut aussi retourner dans la circulation sanguine sous forme de transferrine.

En cas de carence en fer, la capacité totale de fixation de la transferrine en fer (CTF) augmente et c'est l'inverse en cas de surcharge. La CTF est une estimation indirecte de la transferrine ; associée au dosage du fer sérique et de la ferritine, elle permet d'évaluer le coefficient de saturation de la transferrine afin d'avoir une idée des réserves en fer de l'organisme et de leur disponibilité.

Le foie est aussi responsable de la sécrétion de diverses hormones, dont les suivantes :

* L’angiotensinogène, le précurseur de l’angiotensine, qui a un rôle dans les anomalies vasculaires du SHR[[8]](#footnote-8) (suractivation du système rénine-angiotensine) ;
* La thrombopoiétine[[9]](#footnote-9), qui stimule les mégacaryocytes, des cellules médullaires.

Le métabolisme du glucose se déroule de façon prépondérante au foie, qui est le tampon de la glycémie et le carrefour entre le système digestif et la circulation systémique. Le glucose, absorbé par les hépatocytes sous la forme de glucose-6-phosphate, peut :

* Être transformé et stocké sous forme de glycogène (glycogénogenèse) ;
* Être reconverti en glucose et retourner dans le sang ;
* Être utilisé dans la voie des pentoses phosphates pour former du NADPH et des composantes des nucléotides ;
* Servir à la glycolyse pour former du pyruvate et libérer de l’ATP ;

Le pyruvate peut être converti en acétyl-CoA, qui lui peut servir à la synthèse de cholestérol[[10]](#footnote-10), à la lipogenèse[[11]](#footnote-11), à la cétogenèse et à la formation d’ATP par phosphorylation oxydative dans le cycle de l’acide citrique. Finalement, le glycogène peut aussi être converti en glucose-6-phosphate ; c’est ce qu’on appelle la glycogénolyse.

Le métabolisme des lipides se déroule aussi au foie. Les acides gras peuvent être sécrétés dans le sang. Ils peuvent aussi être utilisés directement dans le processus de lipogenèse afin de synthétiser des triglycérides et des phospholipides, qui deviendront des lipides hépatiques ou qui seront utiles à la formation de lipoprotéines sanguines. Les acides gras peuvent être oxydés en acétyl-CoA. Finalement, ils peuvent être utiles à la gluconéogenèse.

Le métabolisme des acides aminés est important au foie. Les acides aminés peuvent servir à la synthèse de produits particuliers, notamment l’hème et les nucléotides. Plus simplement, ils peuvent être sécrétés dans le sang sans être transformés. Le métabolisme des acides aminés au foie inclut :

* Synthèse de protéines hépatiques et plasmatiques ;
* Gluconéogenèse ;
* Désamination et transformation en urée ;
* Transformation en acétyl-CoA.

Le cholestérol, constituant essentiel des membranes cellulaires, des hormones stéroïdiennes, des stérols de la peau[[12]](#footnote-12) et de la synthèse des sels biliaires, est synthétisé et excrété au foie. Sa synthèse est dépendante de composés issus du cycle de Krebs et d’une enzyme, la HMG-CoA réductase. Ses niveaux sanguins sont déterminés par l’alimentation (20 %), la réabsorption intestinale (20 %) et la synthèse *de novo*. La réabsorption intestinale se fait surtout par l’entremise des sels biliaires.

3. RÉSUMÉ

Le foie, qui est un organe métabolique essentiel, occupe plusieurs fonctions physiologiques importantes, notamment :

* Sécrétion de la bile ;
* Anabolisme ;
* Fonctions hormonales ;
* Homéostasie du fer et des vitamines A, D et B12 ;
* Catabolisme[[13]](#footnote-13).

En ce qui concerne la sécrétion de la bile, la bilirubine peut être très utile pour le clinicien : Lorsque la bile s'accumule (problème d'élimination), cela provoque un ictère. La bilirubine peut être dosée pour déceler le problème d’élimination. On distingue la bilirubine dite libre ou indirecte, toxique pour le cerveau, de la bilirubine dite conjuguée, dont la toxicité est retirée par le foie. En outre, les sels biliaires servent à la digestion luminale et à l’absorption des vitamines A, D, E et K. Finalement, la bile permet aussi de réguler l’homéostasie du cholestérol et d’éviter la formation de calculs.

Pour ce qui touche l’anabolisme, le foie synthétise l’albumine et régule l’homéostasie du fer avec la transferrine et la ferritine. Les tests de la coagulation sont importants pour doser les facteurs de la coagulation et les anticoagulants. Les transaminases ont un rôle dans la transformation des acides aminés en ammoniaque, puis en urée. De surcroît, les phosphatases[[14]](#footnote-14) alcalines ont une faible spécificité de substrat et sont capables de cliver les groupes phosphate de nombreuses molécules telles que des nucléotides et des protéines.

En ce qui concerne les fonctions hormonales, le foie sécrète l'IGF-1, de l'anglais *insulin-like growth factor-1*, transforme la thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3) et régule l’activité des hormones stéroïdiennes.

La lithogénicité de la bile est la capacité à produire des calculs. L’organisme doit s’assurer de conserver le niveau de cholestérol dans les limites de la zone de solubilisation micellaire de cholestérol afin de ne pas atteindre la zone de sursaturation en cholestérol, qui est lithogène.

1. Utilisés comme agent thérapeutique pour altérer la composition des sels biliaires espérant, entre autres, dissoudre des calculs vésiculaires. [↑](#footnote-ref-1)
2. Elle est en très petite quantité, comme elle est toxique. [↑](#footnote-ref-2)
3. La majorité des acides biliaires sont conjugués avec la taurine ou la glycine (des acides aminés). Ils deviennent donc des sels biliaires, ce qui augmente la solubilité. [↑](#footnote-ref-3)
4. Ce type d’ictère survient souvent à la suite d’un traumatisme important. [↑](#footnote-ref-4)
5. Les premiers symptômes sont l’irritabilité et les troubles du sommeil. [↑](#footnote-ref-5)
6. Le plus fréquemment. [↑](#footnote-ref-6)
7. Un œstrogène naturel. [↑](#footnote-ref-7)
8. Syndrome hépatorénal. [↑](#footnote-ref-8)
9. En cas de cirrhose hépatique, c’est un déficit en thrombopoiétine qui entraîne l’hypoplaquettose. [↑](#footnote-ref-9)
10. Qui sera associé aux sels biliaires ou aux lipoprotéines sanguines. [↑](#footnote-ref-10)
11. Ce processus est responsable de la stéatose hépatique, qui résulte de l’accumulation de graisses dans les cellules du foie. [↑](#footnote-ref-11)
12. Pour maintenir la peau hydratée. [↑](#footnote-ref-12)
13. Rôles de détoxification et de disposition hormonale, notamment. [↑](#footnote-ref-13)
14. Utiles pour la transformation du glucose-6-phosphate en glucose. [↑](#footnote-ref-14)